

## **Patrones de contacto social y dinámica de las enfermedades**

***Autor Christofer Edling  
y  
Fredrik Liljeros***

**Resumen:** Las enfermedades transmisibles han constituido históricamente una amenaza muy grave para la sociedad. La epidemia del SIDA, el brote de SARS y la posibilidad del bioterrorismo han dejado claro que esta amenaza sigue presente. La creciente amenaza que las enfermedades infecciosas suponen para la sociedad contemporánea es en gran medida el resultado de nuestro estilo de vida moderno, sobre todo a causa del gran número de interacciones sociales a nivel global posibles en un corto período de tiempo. Más que nunca, los patrones de contacto social son fundamentales para entender la dinámica de las enfermedades infecciosas. En este documento se comentan los principales aspectos de los modelos epidemiológicos y de los patrones de contacto que deben tenerse en cuenta y se destaca la interacción existente entre las características de las enfermedades y los patrones de interacción social. También se discuten las similitudes y diferencias existentes entre los patrones de interacción social de la sociedad actual y las sociedades de antaño y las consecuencias de ambas en la dinámica de las enfermedades.

### **1. Introducción**

La sociedad actual se describe a menudo como una “sociedad de riesgo”. En los últimos años este apelativo ha empezado a resultar convincente para muchos. La aceleración de la contaminación y la degradación del medio ambiente, así como la creciente amenaza del terrorismo a nivel mundial, han pasado a ser rápidamente dos riesgos inquietantemente reales y de consecuencias potencialmente funestas. Un tercer riesgo es el que representa el resurgimiento de la amenaza de enfermedades transmisibles. Durante la mayor parte del siglo XX las pandemias (epidemias que se propagan por áreas y poblaciones de enorme tamaño) habían pasado a considerarse amenazas del pasado; la llegada de la medicina moderna se había ocupado ya para siempre de la peste, la viruela y otros horrores de carácter contagioso. Al menos ésa era la creencia habitual hasta que se produjo la epidemia de SIDA a principios de la década de 1980. Más recientemente, el SARS ha demostrado de forma convincente que las enfermedades transmisibles siguen constituyendo una amenaza real para la sociedad y el género humano y que es necesario adoptar medidas de protección contra ellas.

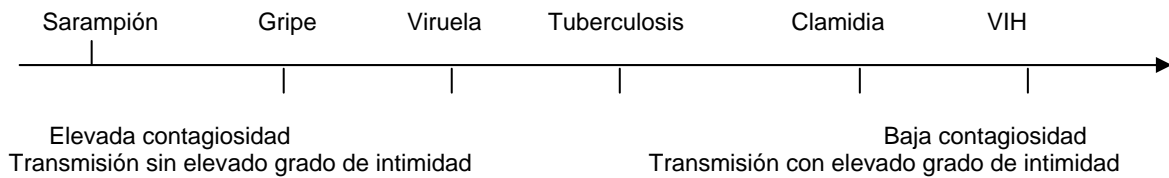


Figura 1. Algunas enfermedades infecciosas bien conocidas clasificadas según el grado de intimidad necesario para su transmisión.

Nuestro punto básico de partida es que la importancia del patrón de contacto es una función del grado de contagiosidad de la enfermedad. Las infecciones se transmiten de persona a persona, ya sea directamente o a través del aire, los alimentos o el agua. Cuanto más íntimo tenga que ser el contacto para que se produzca la transmisión más importante resulta el patrón de contacto. La Figura 1 muestra algunas enfermedades infecciosas conocidas, ordenadas en una escala unidimensional, de la más contagiosa y de transmisión no íntima en el extremo izquierdo a la menos contagiosa y de transmisión íntima en el extremo derecho. Para los fines de este documento basta con decir que a menor grado de contagiosidad mayor atención debe prestarse a los patrones sociales de contacto. Por otro lado, a mayor grado de contagiosidad mayor resulta la amenaza y mayor el coste de falsear la importancia de la interacción social a todos los niveles.

## 2. Modelos y conceptos de epidemia

Probablemente hayan existido teorías acerca de la naturaleza de las enfermedades infecciosas desde que el hombre fue capaz de formalizar dichas teorías. Por ejemplo, se apuntó a una lenta nube de aire dañino como una de las muchas explicaciones que entraron en competencia al intentar explicar la difusión de la Peste Negra en el siglo XIV (Ziegler, 1998). Un famoso ejemplo temprano de guerra biológica, que se remonta al asedio de Kaffa en 1346, sugiere incluso que la idea de que las enfermedades puedan ser contagiosas quizá sea más antigua que el propio campo científico asociado a las mismas. La ciudad de Kaffa era un importante centro de comercio genovés en la Península de Crimea, en el Mar Negro, que fue sitiado por un ejército mongol (apoyado por Venecia, el principal rival de Génova). Los genoveses se encerraron tras las murallas de la ciudad, tras lo cual la ciudad pronto cayó en decadencia. Puesto que Kaffa estaba situada en una ruta comercial, el área circundante quedó expuesta a la peste que había asolado China desde comienzos de la década de 1330 y que en esos momentos se dirigía hacia Occidente a través de las rutas del comercio. Esta peste, que posteriormente llegaría a conocerse como la Peste Negra, azotó a los sitiadores de Kaffa con gran fuerza, obligando al general mongol Kipchak khan Janibeg a suspender el sitio y retirarse con lo que quedaba de su ejército. Por supuesto, ni las murallas más poderosas pudieron proteger al pueblo de dicha peste. Si bien ningún soldado logró atravesar las murallas, es casi seguro que las ratas negras, portadoras extremadamente eficaces de enfermedades, sí que lo lograron. Como resultado, los ciudadanos de Kaffa también quedaron infectados por la enfermedad. No obstante, la leyenda cuenta que la peste llegó a Kaffa de una forma mucho más inteligente (Karlen, 1996): puede que la Peste Negra impidiese a Janibeg doblegar a los habitantes de Kaffa mediante el uso de la fuerza militar pero, antes de retirarse, ordenó catapultar los cadáveres de los soldados infectados al interior de la ciudad.

D'Alembert fue el primero en intentar describir la propagación de enfermedades infecciosas empleando un modelo matemático en el siglo XVIII (Dietz y Heesterbeek, 2002). En la actualidad el análisis de los procesos epidémicos ha pasado a ser un campo avanzado de investigación en el cual se emplean modelos matemáticos

sofisticados y a menudo incomprensibles para el profano en la materia (Anderson y May, 1991; Diekman y Heesterbeek, 2000). Aun así, resulta posible hacerse una idea intuitiva de las leyes básicas que gobiernan las características dinámicas de los procesos epidemiológicos sin entrar en detalles matemáticos.

En este documento limitaremos nuestra discusión a las características dinámicas de enfermedades que sólo infectan a los seres humanos, como son el sarampión o la viruela. Un principio epidemiológico básico para este tipo de enfermedades es que, en un momento dado, cada individuo infectado debe infectar a una media de al menos un nuevo individuo para que la epidemia sobreviva durante un período de tiempo prolongado. La media de personas infectadas por la generación anterior, ya infectada, se denomina *tasa de reproducción* (Giesecke, 1994). Un modo intuitivo de entender la tasa de reproducción es compararla con la tasa de reproducción de las especies animales. Si cada animal tuviese menos de una cría de media, antes o después esa especie se extinguiría. Si, por el contrario, cada animal tuviese más de una cría de media se observaría una explosión en el tamaño poblacional de dicha especie. Por ejemplo, la tasa de reproducción del Panda gigante se enfrenta al riesgo constante de situarse por debajo del uno, lo que significa que dicha especie se encuentra en peligro de extinción. Por el contrario, las cucarachas son un grupo cuya tasa de reproducción suele situarse muy por encima de dicha cifra.

Básicamente puede decirse que el mismo principio puede aplicarse a las enfermedades infecciosas. En el caso de la viruela, la humanidad ha conseguido situar la tasa de reproducción por debajo de uno mediante ambiciosas campañas de vacunación, de forma que en la actualidad la enfermedad se encuentra eliminada, al menos en el mundo occidental. Una de las características más interesantes de la tasa de reproducción es que una campaña de vacunación puede tener éxito aun sin reducir la misma a cero (es decir, no es necesario que todos los individuos de una población sean inmunes para evitar una epidemia). La clave está en mantener la tasa de reproducción por debajo de uno en todas las etapas de la epidemia puesto que, como resultado, el número de individuos afectados disminuirá en generaciones sucesivas hasta llegar finalmente a una generación sin individuos infectados.

De hecho, los efectos secundarios potencialmente dañinos representan el mayor impedimento por lo que a vacunas se refiere. Cuando la vacunación tiene como consecuencia efectos secundarios dolorosos o irritantes, lo que, en cierta medida, ocurre casi siempre, las personas pueden empezar a sopesar las ventajas y los inconvenientes de vacunarse. Si la vacunación exige ciertos costes, puede que determinadas personas no acepten de buen grado ser vacunadas a menos que el resto lo haga también. Aunque si estos segundos aceptasen vacunarse, realmente no habría necesidad de que los primeros lo hiciesen. El lector observará que acabamos de entrar en el terreno del clásico problema del “*free-rider*” (“oportunista”) (Olson, 1971): si todos los demás han sido vacunados, no es necesario que me vacune yo también porque puedo beneficiarme de su vacuna sin tener que pagar yo el coste de vacunarme. Otro de los hechos que obstaculizan el éxito de los programas de vacunación es que la conciencia que algunos padres (la mayor parte de ellos intelectuales) tienen de las cuestiones sanitarias les ha llevado erróneamente a retirar a sus hijos de determinados programas de vacunación.

Una de las principales preguntas que se plantean en epidemiología es si una enfermedad conseguirá afianzarse en una población. En situaciones con una variación pequeña en el número de contactos a través de los cuales puede transmitirse una enfermedad de un individuo a otro, puede responderse a esta pregunta teniendo en cuenta la tasa de reproducción cuando un único individuo contagioso entra en una población totalmente susceptible. Consideremos, por ejemplo, si un viajero que

regresa infectado con el SARS puede provocar una epidemia en su país o no. La tasa de reproducción en su fase inicial se denomina *tasa básica de reproducción*, representada por  $R_0$  en las publicaciones de epidemiología (Giesecke, 1994).

Otra de los supuestos más frecuentes e importantes es que la persona infectada comparte el mismo patrón de interacción que el resto de la población. Se ha demostrado matemáticamente que resulta imposible que una enfermedad se afiance en una población mientras  $R_0$  sea inferior a uno, siempre que dicho supuesto sea cierto. No obstante, cabe observar que con que un único miembro de la población no sea inmune siempre hay la posibilidad de que algunos individuos se infecten. En epidemiología, cuando resulta imposible que una población sufra brotes epidemiológicos se dice que dicha población muestra *inmunidad de grupo* (“*herd immunity*”) (Giesecke, 1994).

No siempre resulta correcto presuponer una escasa variación en el número de contactos a través de los cuales puede transmitirse la enfermedad. Dicha presunción suele resultar razonable para enfermedades muy contagiosas, tales como el sarampión y la gripe, en las cuales el mero hecho de estar de pie al lado de una persona infectada suele bastar para contagiarse (véase Figura 1). La mayor parte de nosotros estamos expuestos a una enorme cantidad de contactos de ese tipo (en el autobús, en el teatro o en un restaurante, por ejemplo). Por ello, resulta realista presuponer que la mayor parte de la población está sometida a un amplio número de contactos. No obstante, existe una clara excepción a esta regla: los contactos sexuales, en los cuales se sabe que la variación en el número de contactos es extremadamente amplia (Anderson y May, 1991). Mientras que la mayor parte de las personas tienen un número reducido de contactos de este tipo al año, algunos individuos tienen un gran número de ellos y un pequeño grupo de personas tienen numerosos contactos cada año.

Para estos tipos de patrones de contacto, la  $R_0$  proporciona una estimación prudente de la probabilidad de que se produzca un brote epidémico a partir de un único caso de un individuo que regrese a una población totalmente susceptible. Cuando un individuo que se encuentra de regreso está infectado con gonorrea, por ejemplo, lo más probable es que acuda al médico nada más notar los síntomas y, si el número de contactos anuales es relativamente pequeño, resulta poco probable que la infección se transmita. Sin embargo, si la enfermedad es endémica en alguna parte del mundo parece lógico presuponer que se darán numerosas ocasiones (no sólo una) en las que un individuo vuelva siendo contagioso. Así, existe un grave riesgo de que un individuo con numerosos contactos sexuales regrese en estado contagioso antes o después y que dicho individuo transmita también la enfermedad a su(s) pareja(s). Las investigaciones muestran que las parejas de dichos individuos también suelen tener a su vez varias parejas, etc. Lo más probable es que una situación de este tipo lleve a un brote epidémico entre individuos con numerosas parejas que, en ocasiones, afectará también a individuos con pocas parejas. Éste es un ejemplo simplificado, una explicación detallada debería también tener en cuenta que las personas muestran distintos comportamientos de riesgo.

La tasa de reproducción queda determinada por tres factores diferentes (Giesecke, 1994):  $c$  (la cifra media de contactos potencialmente contagiosos por persona),  $\beta$  (la probabilidad de infección por contacto entre individuo susceptible e individuo infectado) y  $D$  (la duración media de la infección). Lamentablemente, ninguno de estos parámetros puede estimarse en un experimento controlado, de forma que los parámetros para la mayor parte de las enfermedades llevan asociado un cierto grado de incertidumbre. Esto resulta especialmente cierto en el caso de la viruela, donde

tanto la probabilidad de transmisión como la duración de la contagiosidad se siguen debatiendo.

La cifra media de contactos potencialmente infecciosos por persona depende de la fase en que se encuentre la epidemia, ya que el número de individuos susceptibles disminuye a medida que aumenta el número de personas ya infectadas. Este proceso dinámico a menudo se modela mediante un sistema de ecuaciones diferenciales.

En los modelos epidemiológicos estándar se parte de que los individuos se encuentran en uno de tres estados posibles. En función de dichos estados, la población puede clasificarse en tres categorías: individuos susceptibles (S), infectados (I) o resistentes (R). Suele distinguirse entre modelos SI, SIS y SIR y en todos ellos se da por supuesto que la interacción entre los individuos es aleatoria (Anderson y May, 1991). Como mejor se modelan las enfermedades infantiles es empleando un modelo SIR puesto que la infección lleva a una inmunidad vitalicia. Para la mayor parte de las enfermedades de transmisión sexual resulta más útil el modelo SIS, puesto que tan sólo un número reducido de ETS confiere inmunidad tras la infección. El VIH es una excepción clara y todavía puede describirse adecuadamente, al menos en el mundo occidental, mediante el modelo SI.

La premisa de que las interacciones son aleatorias queda excluida por la Ecuación 1. Ésta presenta el modelo SI como un modelo continuo en su forma más simple, consistente en un sistema de dos ecuaciones diferenciales:

$$(1) \quad \begin{aligned} \frac{dS}{dt} &= -\frac{c\beta S(t)I(t)}{N}, \\ \frac{dI}{dt} &= \frac{c\beta S(t)I(t)}{N}. \end{aligned}$$

En la Ecuación 1 aparecen dos variables dependientes: el número de personas susceptibles (S) y el número de personas infectadas (I). Para cada valor de tiempo  $S(t)+I(t)=N$ , donde  $N$  es el tamaño de la población. Evidentemente este modelo es homogéneo para las personas, ya que se presupone que cada persona tiene el mismo número de contactos  $c$ , de forma que podemos decir que el modelo presupone una interacción aleatoria.

Para muchas enfermedades, como el sarampión o la gripe, que se transmiten a través de pequeñas gotas de respiración de una persona infectada, la interacción aleatoria resulta una presunción razonable y probablemente una buena aproximación. En otras palabras, existe un gran número de situaciones cotidianas en las que una persona está expuesta a dichas infecciones, como por ejemplo en el transporte público, en el lugar de trabajo o en una tienda. La presunción de interacción aleatoria ofrece una importante ventaja en cuanto a que puede modelarse fácilmente mediante ecuaciones diferenciales y a que dichos modelos pueden estudiarse analíticamente (Diekman y Heesterbeek, 2000).

La solución a la Ecuación 1 da una trayectoria en forma de S, tal como se muestra en la Figura 2, debido a que el número de individuos infectados que puede transmitir la infección es bajo en las primeras etapas del proceso, mientras que el número de individuos susceptibles es bajo en las últimas etapas del mismo. Como resultado, el número de infectados experimenta el mayor crecimiento durante la etapa intermedia del proceso.

El modelo SIS puede formularse como un sistema de dos ecuaciones diferenciales, tal y como se muestra a continuación:

$$(2) \quad \begin{aligned} \frac{dS}{dt} &= \frac{-c\beta S(t)I(t)}{N} + \frac{I(t)}{D}, \\ \frac{dI}{dt} &= \frac{c\beta S(t)I(t)}{N} - \frac{I(t)}{D}. \end{aligned}$$

La ecuación para el modelo SIS difiere de la del modelo SI en la forma en que la expresión  $\frac{I(t)}{D}$ , que describe el ritmo al que los individuos se recuperan de la enfermedad o pasan a ser susceptibles, se aplica en ambas ecuaciones. La solución a las ecuaciones SIS también muestra que deberíamos esperar una trayectoria en forma de S en la cifra de infectados. No obstante, la trayectoria SIS difiere de la SI en que el número de personas infectadas al mismo tiempo nunca alcanza el total de la población (lo que no excluye la posibilidad de que cada uno de los individuos pueda infectarse en algún momento dado). Por el contrario, el proceso alcanza un equilibrio donde exactamente el mismo número de individuos infecciosos pasan a ser susceptibles de nuevo que individuos susceptibles pasan a estar infectados.

El último modelo que vamos a debatir aquí es el modelo SIR, que en su forma más simple puede formularse como un conjunto de ecuaciones diferenciales, tal y como se muestra a continuación:

$$(3) \quad \begin{aligned} \frac{dS}{dt} &= \frac{-c\beta S(t)I(t)}{N}, \\ \frac{dI}{dt} &= \frac{c\beta S(t)I(t)}{N} - \frac{I(t)}{D}, \\ \frac{dR}{dt} &= \frac{I(t)}{D}. \end{aligned}$$

El modelo SIR describe el proceso en las tres distintas etapas. La solución al modelo SIR también muestra una trayectoria en forma de S en las primeras fases de la epidemia. Este modelo difiere tanto del modelo SI como del SIS en que muestra una tendencia a acabar en cero infectados a largo plazo.

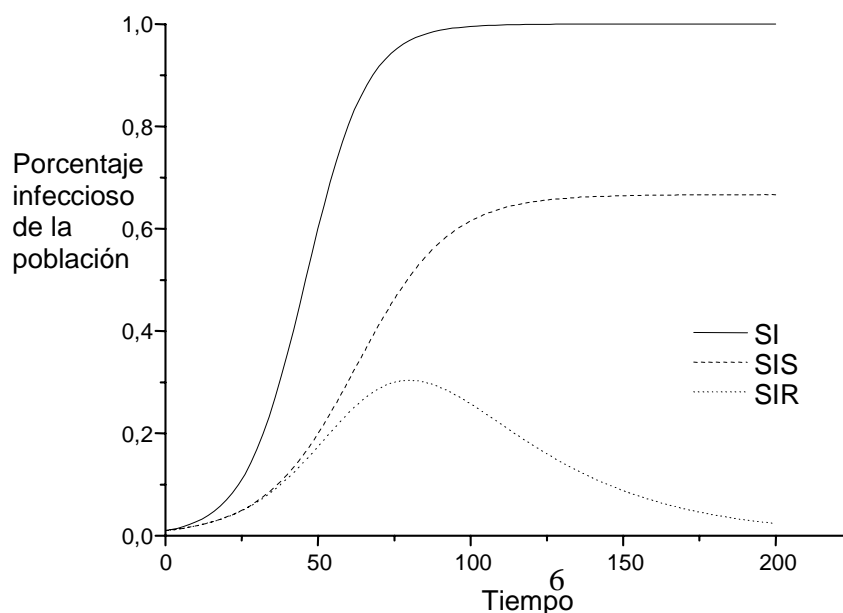


Figura 2. Trayectorias de crecimiento (dinámica de la enfermedad) para los tres modelos epidemiológicos.

Estos tres modelos básicos pueden adaptarse a las características de enfermedades específicas. Por ejemplo, resulta posible mostrar individuos como inmunes durante un determinado intervalo de tiempo, nuevos individuos que entran en la población mediante nacimientos o emigraciones y personas que abandonan la misma mediante procesos de migración o muerte. Igualmente, pueden generarse tipos de trayectorias más complejos, como comportamientos cíclicos e incluso dinámicas caóticas, que caracterizan a algunos tipos de enfermedades infecciosas.

Volviendo a la Figura 1 podemos ver que el espacio físico es un factor importante, que podría resultar significativo en términos de tasa de reproducción, pero que no se ha cubierto en los modelos anteriormente mencionados. A efectos de este documento trataremos el mundo como una matriz simple con vecindad de Moore (Figura 3). La tasa de reproducción será normalmente más baja si los individuos se encuentran dispersos en un espacio bidimensional, ya que éstos sólo transmitirán la enfermedad a sus vecinos.

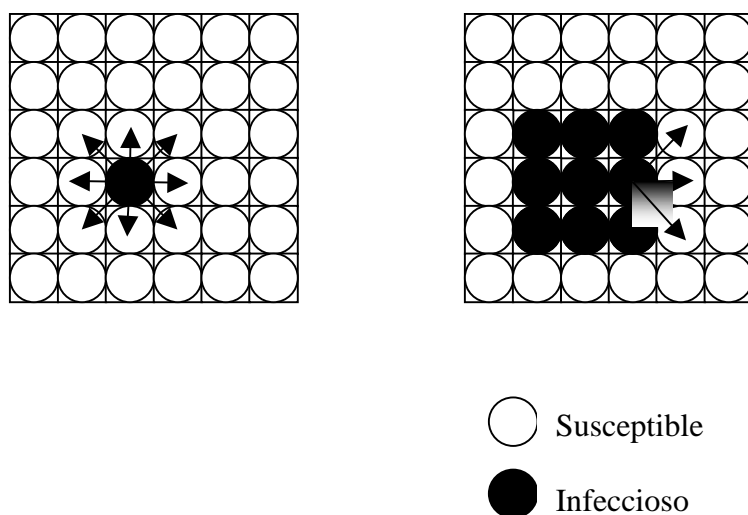


Figura 3. Contagio de enfermedades en espacios bidimensionales con vecindad de Moore.

Tal y como muestra claramente la Figura 3, el hecho de que los individuos estén estructurados en el espacio aumenta la probabilidad de que los individuos colindantes estén ya infectados. Esto haría descender la tasa de reproducción con respecto a una población de idéntico tamaño con contactos organizados aleatoriamente entre los individuos (Eames y Keeling, 2002).

No obstante, el efecto del espacio geográfico no es necesariamente tan importante como podría parecer a primera vista siempre que algunos de los contactos alcancen una mayor distancia, tal y como ocurre en la Figura 4. Se suele hacer referencia a este tipo de estructura de interacción, en el que la gran mayoría de los contactos son locales y un número reducido (aunque significativo) de ellos alcanza una mayor distancia, como fenómenos de “mundo pequeño” (Watts y Strogatz 1998).

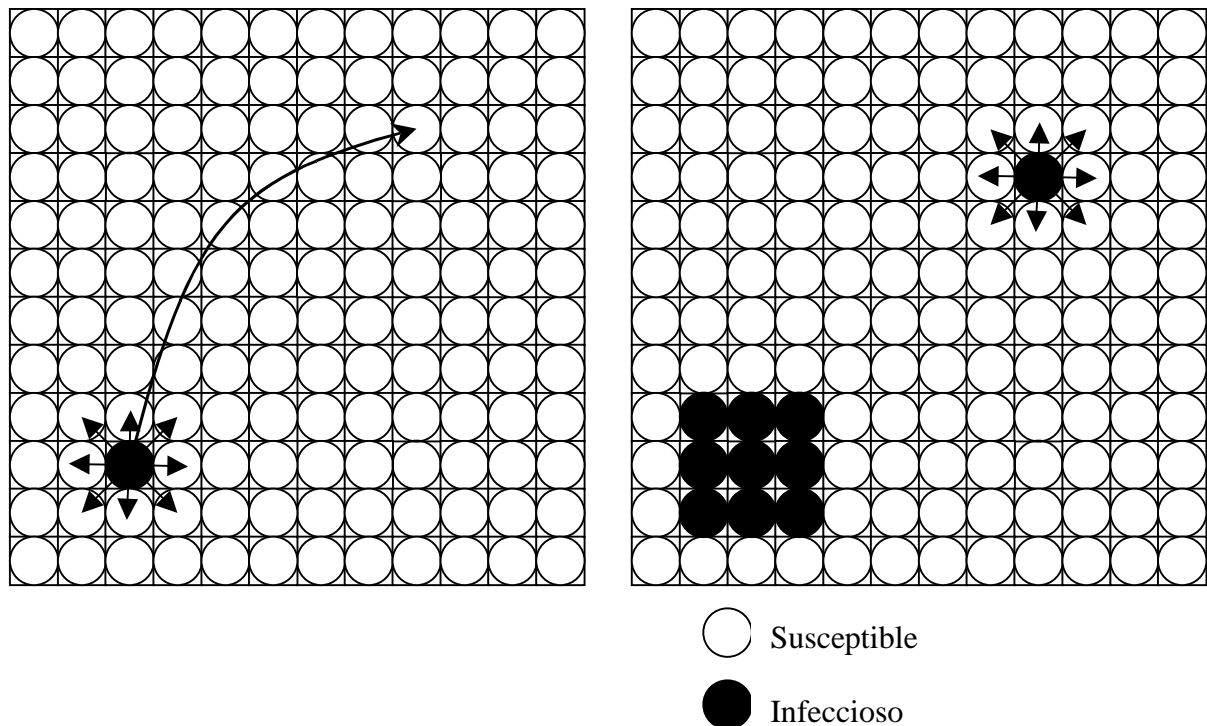


Figura 4. Contagio de enfermedades en un “mundo pequeño”.

Tal y como se menciona anteriormente, la presunción de una interacción aleatoria no resulta apropiada para modelar la propagación de una enfermedad de transmisión sexual (ETS) puesto que sencillamente el sexo no es aleatorio (Laumann *et al.*, 1994). Tal y como ocurre en la mayor parte de las interacciones sociales, las dimensiones sociales estructuran los contactos sexuales. Uno de los primeros enfoques aplicados a este problema de la no aleatoriedad en la propagación de enfermedades de transmisión sexual ha sido dividir a las poblaciones en subpoblaciones en función del sexo de los individuos y su nivel de actividad sexual. La propagación en y entre subpoblaciones se modela entonces como sistemas de ecuaciones diferenciales. El motivo de ello es que un grupo pequeño pero muy activo sexualmente puede modelarse conceptualizándolo como una subpoblación, a la cual suele hacerse referencia como grupo central (“*core group*”) (Hethcote y Yorke, 1984). Este tipo de modelos se han empleado para estudiar la diferencia entre dos escenarios específicos.

En el primero de los escenarios (“*assortative interaction*” o interacción entre iguales), la mayor parte de los contactos se producen dentro de cada uno de los diferentes grupos, es decir, que individuos sexualmente activos mantienen relaciones sexuales con otros individuos sexualmente activos, mientras que aquellos individuos con una baja actividad sexual tienden a mantener relaciones sexuales con individuos con esa misma baja actividad sexual. En el segundo de los escenarios (“*disassortative interaction*” o interacción entre no-iguales), la mayor parte de los contactos se producen entre grupos distintos, es decir, que individuos sexualmente activos mantienen relaciones sexuales con individuos de escasa actividad sexual. Los análisis teóricos han demostrado que la interacción por semejanza de características propaga las ETS con mayor velocidad en un principio pero que al final tiene como resultado una epidemia de menor tamaño en total, mientras que por otro lado el patrón de interacción sin semejanza de características genera una propagación lenta al principio pero al final termina provocando una epidemia mayor. El escenario mixto (“*symmetric association*” o asociación simétrica), en el que la interacción se produce tanto entre individuos del



mismo grupo como entre individuos de grupos distintos, da lugar a un patrón de propagación intermedio.

La mayoría de los estudios empíricos indican que la interacción por semejanza de características es la que mejor refleja la realidad empírica (Granath *et al.*, 1991). La distinción entre interacción por semejanza de características e interacción sin semejanza de características también se ha empleado para otras variables distintas al sexo y la actividad sexual, como es el estatus socioeconómico, la edad, etc. Estos estudios demuestran que la interacción por semejanza de características se estructura mediante variables sociológicas, es decir, que las personas suelen tener más relaciones sexuales con personas de su misma clase social, grupo de edad o grupo étnico (véase Liljeros, Edling y Amaral, 2003, para un estudio más detallado).

Todavía un paso más lejos del modelo estándar y la presunción de un parámetro  $c$  homogéneo es el estudiar la distribución del número de contactos que tienen los individuos. Diversos estudios empíricos han demostrado que existe una enorme variación en el número de parejas sexuales de los individuos (Laumann *et al.*, 1994; Liljeros *et al.*, 2001). Mientras que la mayor parte de las personas afirman haber tenido entre una y cuatro parejas sexuales a lo largo de sus vidas, algunos declaran haber tenido varios cientos de ellas o más. De nuevo, esto quiere decir que la  $R_0$  efectiva no tiene por qué ser superior a uno para que una población se vea afectada por una epidemia.

Si bien modelar grupos de individuos con diferentes niveles de actividad sexual resulta más realista que presuponer una interacción aleatoria para la totalidad de la población, estos modelos no tienen en cuenta factores clave como la formación y/o la duración de las relaciones, ni tampoco la simultaneidad de las mismas (Potterat, Muth y Brody, 2000). En teoría estos factores pueden incorporarse a un modelo determinista representando cada combinación única como una ecuación diferencial en un sistema de ecuaciones diferenciales. No obstante, añadiendo factores se sobrecarga rápidamente el sistema con excesivas dimensiones, haciendo las soluciones analíticas extremadamente difíciles.

### **3. La complejidad de los patrones de contacto social**

Claramente, el modelar la interacción estructurada mediante ecuaciones de flujo pasa rápidamente a ser bastante complicado. Aun así, para plasmar las ideas intuitivas son necesarias herramientas analíticas a fin de conceptualizar la estructura de las interacciones a nivel de los individuos. Una representación sencilla de la vida social empieza conceptualizando cada ser humano como un punto o nodo (o vértice). Las relaciones físicas y sociales entre las personas pueden conceptualizarse como líneas entre puntos o enlaces entre nodos (o aristas entre vértices). Matemáticamente, el conjunto de los nodos y los enlaces en un sistema social define un grafo, y su tratamiento analítico se conoce como Teoría de Grafos. Éste ha demostrado actuar como catalizador en el desarrollo del análisis de redes sociales que en la actualidad proporciona las herramientas básicas para el análisis de sociogramas (Wasserman y Faust 1994).

La clave del análisis de redes sociales es que el foco de atención del análisis pasa de estar en las personas a estar en las relaciones existentes entre las mismas y en los patrones generales de las relaciones en una población. Estas últimas pueden conectar a los individuos de manera que estos formen díadas, tríadas o, en el presente contexto, redes más amplias. Al pasar dicho foco de atención de las personas a la interrelación entre las mismas deberíamos tener en cuenta diversos aspectos, si bien tan sólo hemos cubierto brevemente los más importantes.

Una red “egocentrada” comienza con una persona específica cuyas relaciones con otras personas se mapean. Así, para recopilar datos para una red egocentrada de contactos sexuales empezaríamos con una persona identificada (posiblemente infectada) y reconstruiríamos la totalidad de sus diferentes contactos sexuales y los contactos entre el resto de individuos de dicha red egocentrada. No obstante, para recopilar datos para una red sexual completa empezaríamos por todos los individuos (posiblemente infectados) identificados en una comunidad y luego intentaríamos reconstruir la totalidad de las distintas conexiones sexuales entre ellos.

Para facilitar la comprensión de los aspectos cubiertos más adelante estudiaremos primero algunos conceptos e ideas clave. En primer lugar, una red consiste en un conjunto de enlaces entre un conjunto de nodos identificados, a la cual también se hace referencia como grafo. Esto supone que un nodo puede formar parte de la red (grupo o población) sin estar conectado a ningún otro nodo. Este tipo de nodo se denomina aislado. En segundo lugar, el grado de un nodo queda determinado por su número de enlaces, de forma que un grado cuatro significa que un nodo tiene cuatro enlaces. En el presente contexto lo que más nos interesa son los individuos con un grado elevado, puesto que son los que presentan un gran número de contactos sexuales. En tercer lugar, la centralidad de un nodo mide el grado de dicho nodo en relación con el de otros nodos de la red. Los nodos con mayor centralidad presentan el mayor número de enlaces. En cuarto lugar, la densidad de la red queda determinada por el número de enlaces observado en la red con respecto al número posible de enlaces en la misma. Por último, el componente de red se refiere a un conjunto de nodos en una red que está conectado mediante un conjunto de enlaces, que pueden ser un conglomerado (*cluster*) o, si forman un subgrafo completamente conectado, una *clique*. Pensemos en los componentes como subconjuntos aislados dentro de la red; las epidemias sólo pueden producirse dentro de dichos componentes. Obsérvese que un componente se diferencia de la idea de conglomerado tal y como ésta se emplea en epidemiología. En epidemiología, un conglomerado queda definido por un conjunto de personas infectadas de las que se cree que están relacionadas por un proceso etiológico común, independientemente de su relación interpersonal.

Durante bastante tiempo los científicos sociales han estudiado la difusión social siguiendo líneas muy similares a los modelos SIS anteriormente mencionados, pero sólo hoy en día han empezado a considerarse seriamente los detalles de la estructura de interacción. No se dieron plenamente cuenta de que una perspectiva de red era vital para lograr entender las dinámicas de las enfermedades hasta que se produjo el brote de la epidemia de VIH/SIDA, momento en el cual empezaron a surgir estudios empíricos serios (Klov Dahl, 2001).

A finales de la década de 1990, los físicos empezaron a interesarse por el estudio de las redes complejas. Frente a la mayor parte de los análisis de redes tradicionales, que se centraban en la relación entre nodos aislados y su red, esta nueva línea de investigación se ha centrado en identificar clases de redes y sus propiedades. La clasificación de las mismas se basa en el estudio de la distribución de grado, es decir, en el número de uniones ( $k$ ) conectadas a un nodo, lo que nos lleva de vuelta a nuestros comentarios acerca del número de contactos en el Apartado 3. Hasta ahora se han identificado tres tipos de redes en base a sus distribuciones de grado,  $P(k)$ : redes de escala única o “*single-scale networks*”, redes de escala amplia o “*broad-scale networks*” y redes sin escala o “*scale-free networks*” (Amaral *et al.*, 2000). En una red sin escala los nodos no tienen un número de enlaces típico. La mayoría de los nodos tienen tan sólo un número muy reducido de enlaces, si bien existe un número significativo de ellos que cuentan con una elevada cifra de enlaces, y todas las frecuencias intermedias de enlaces se representan. En consecuencia, la desviación

estándar con respecto a la media es extremadamente elevada y crece a medida que se añaden observaciones. Tengamos en cuenta la siguiente comparación con un parámetro de escala única bien conocido (con una distribución gaussiana): si la distribución de estatura de los seres humanos fuese una red sin escala, tendríamos hombres y mujeres de 100 m de estatura caminando entre nosotros. La fórmula matemática de una distribución de grado sin escala se muestra como una ley potencial,  $P(k) \sim k^{-\alpha}$ . Típicamente, una distribución de ley potencial se identifica trazando la distribución de frecuencia de la conectividad en un grafo con ejes logarítmicos. En dicho grafo, la ley potencial adoptará la forma de una línea recta, tal y como se muestra a continuación, en la Figura 5.

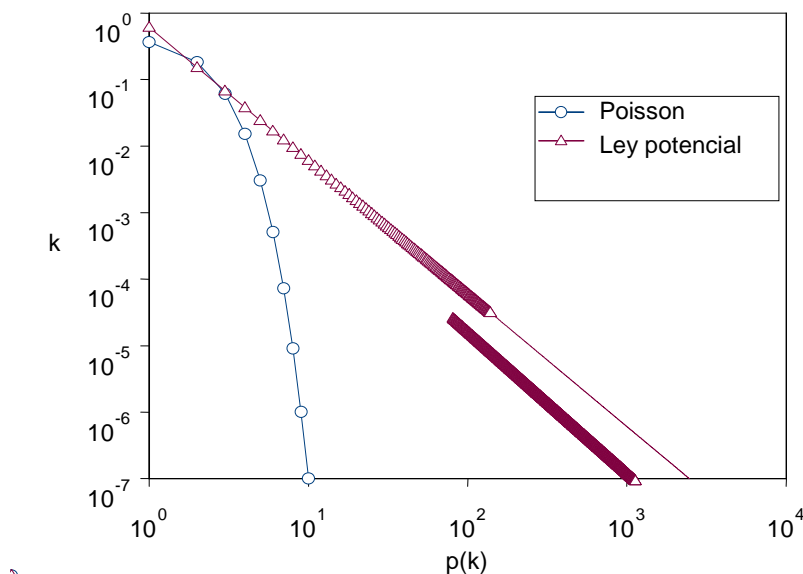


Figura 5. Comparación de las distribuciones de la fórmula de Poisson y las leyes potenciales para la conectividad,  $k$ , con ejes logarítmicos.

Tal y como puede observarse en la Figura 5, la parte final de la línea de distribución de ley potencial desciende a un ritmo mucho menor que otras distribuciones de probabilidad, como por ejemplo la distribución de Poisson aquí mostrada. Tratándose de fenómenos de leyes potenciales, debemos tener en cuenta la posibilidad de que se produzca una cifra extrema a partir de una muestra aleatoria. La idea de que la red de contactos sexuales es una red sin escalas, con una distribución de grado que sigue una ley potencial, contribuye a explicar por qué se observa una propagación tan alta en el número de contactos sexuales (Liljeros *et al.*, 2001).

Es interesante observar que una pendiente  $\alpha < 2$  significa que la desviación estándar pasa a ser infinita en poblaciones de tamaño infinito. Como la población humana claramente no es infinita, esto también tiene implicaciones para las poblaciones finitas. Estudios recientes han demostrado que en una red sin escalas una epidemia puede desarrollarse en condiciones de muy baja contagiosidad (Pastor-Satorras y Vespignani, 2001). Otra de las propiedades de las redes sin escalas es que, a pesar de su elevada susceptibilidad, son muy sensibles a la eliminación estratégica de nodos. Éste resulta un factor muy significativo a la hora de evitar la propagación de enfermedades de transmisión sexual puesto que una red quedará separada rápidamente en distintos componentes con tan sólo aislar a unos cuantos individuos activos o modificar su comportamiento (Albert, Jeong y Barabasi, 2001), evitando así

el surgimiento de epidemias. Algunos análisis recientes más exhaustivos, no obstante, llegan a la conclusión de que esto no resulta cierto para el emparejamiento por semejanza de características (Newman, 2002). También hay que destacar que las epidemias pueden reproducirse con un número considerablemente menor de personas infectadas en un momento dado en una red sin escalas que en el caso de un emparejamiento aleatorio (Pastor-Satorras y Vespignani, 2001).

#### **4. Guerra, comercio y turismo mundial**

Claramente, la interacción social resulta clave para comprender la dinámica de las enfermedades. La idea de que la interacción es aleatoria es fruto de la necesidad de simplificar el concepto matemáticamente, pero no concuerda con las ideas intuitivas que las personas tienen de la vida social y, tal y como hemos visto, tampoco con el conocimiento científico de las epidemias y el contagio de enfermedades. Para el personal clínico especializado en ETS de muchos países, el seguimiento de los contactos se ha convertido en un procedimiento estándar. Con suerte también se convertirá en un procedimiento habitual en más países y a nivel internacional. Además, también está empezando a filtrarse lentamente, a través del trabajo de los epidemiólogos de todo el mundo, un mayor entendimiento de la importancia de los patrones de contacto. Mientras esto sucede resulta extremadamente importante que los científicos sociales y del comportamiento cataloguen y emitan su conocimiento acumulado en torno al comportamiento y la interacción sociales y el modo en que éstos están cambiando.

La interacción entre el comportamiento humano, las dinámicas de las enfermedades y la evolución resulta interesante. La historia de la humanidad está llena de ejemplos en los que los cambios en las prácticas de los seres humanos han ocasionado nuevas enfermedades y en los que los nuevos patrones de interacción entre las personas han servido para introducir nuevos microbios en poblaciones vírgenes. A la inversa, la historia también ofrece ejemplos igualmente numerosos en los que las enfermedades han influido de forma drástica en la vida social de las personas, y, en última instancia, la propia vida humana. El comercio y las guerras han solido ser el motor impulsor de esta interacción.

Desde que el ser humano empezó a verse envuelto en guerras, los ejércitos invasores han sido eficaces portadores de enfermedades y han provocado enormes migraciones en las que la población intentaba huir de la lucha y los invasores. Se cree que cuando los hunos llegaron arrasando desde China en el siglo I, hicieron brotar una serie de epidemias que finalmente terminaron minando el Imperio Romano. Las enfermedades también han influido en las probabilidades de salir victorioso en la guerra. Sólo hay que ver, por ejemplo, el hecho de que una gran parte del ejército de Napoleón pereciese a causa del tifus en la campaña de Rusia en 1812 o de que la peste acabase con la dominación de Atenas sobre Esparta alrededor del año 430 antes de Cristo (Karlen, 1996). También se ha demostrado que la rápida y absoluta dominación por parte de los europeos de todo el Nuevo Mundo se debió a la viruela, y no a su superioridad militar o tecnológica. De hecho, la idea de asociar las guerras con las epidemias adquirió tanta importancia en el siglo pasado que algunos afirman que se ha convertido en una restricción para los historiadores de la medicina y la historia social (Cooter, 2003). Por ejemplo, en la actualidad se sugiere que los buques de carga fueron los responsables de traer la lepra a la región mediterránea alrededor del año 400 antes de Cristo, y no las tropas de Alejandro Magno a su regreso de la campaña de la India (Mark, 2002).

Los barcos mercantes eran excelentes portadores de enfermedades en cultivo porque tanto los pasajeros como la tripulación se veían normalmente obligados a soportar

condiciones de escasa higiene, mala nutrición y hacinamiento, especialmente en las travesías de larga duración. Todos estos factores proporcionaban un excelente caldo de cultivo para la incubación y la transmisión de enfermedades (Mark, 2002). Aparte de la tripulación y los pasajeros, los buques de carga en ocasiones transportaban además ganado y aves de corral, que también son portadores de enfermedades potencialmente peligrosas para los seres humanos. Otros pasajeros, ciertamente más aterradores, eran las ratas, especialmente las ratas negras. Se sabe que estas ratas, capaces de trepar por las amarras, fueron portadoras de numerosas enfermedades, como por ejemplo la peste, por albergar pulgas infectadas. Gracias a los viajes y las exploraciones las enfermedades pudieron atravesar océanos y desplazarse así de un continente a otro.

Hacia el siglo XVIII Europa ya había propagado sus enfermedades por todo el mundo y desde entonces las enfermedades típicamente europeas han sido endémicas. Por otro lado, de vez en cuando nuevos y hostiles microbios procedentes de otras partes del mundo siguen introduciéndose en las poblaciones europeas, si bien hasta ahora sin causar daños demasiados continuados. No obstante, el entorno de enfermedades relativamente inofensivas que se está dando en Europa desde hace 300 años también supone una amenaza de considerables dimensiones. Por ejemplo, desde que Cristóbal Colón pisó por primera vez el continente americano no se conocía ninguna población en el mundo sin defensas inmunológicas a la viruela, al menos hasta los albores del siglo XXI. En este respecto, hoy en día la Europa continental tiene tal población virgen.

Si bien el comercio mundial está más extendido que nunca a pesar del hecho de que el mundo siga experimentando una excesiva dosis de guerra, terror y flujos de refugiados, el turismo mundial y los viajes de negocios probablemente constituyan la amenaza más letal y difícil de controlar para las abiertas sociedades de Europa. En el mundo occidental millones y millones de personas viajan de forma regular. Además, hoy en día viajan con mayor frecuencia, cubren distancias más largas y a mayores velocidades que nunca. Por supuesto, lo mismo puede decirse de las mercancías, las cuales se transportan en mayores volúmenes, a distancias más largas y en un menor espacio de tiempo. Desde una perspectiva estructural, la creciente interacción entre sociedades, organizaciones, grupos e individuos es la característica distintiva de la sociedad actual. En el campo de la política, los negocios y los estudios prácticamente no existen límites a la interacción y el intercambio. No obstante, puede que la cada vez mayor interconexión no sea la más destacable, ni siquiera la más significativa, de todos los cambios que se están produciendo en la actualidad.

Remitiéndonos de nuevo a la Figura 2 y a la red de “mundo pequeño”, parece altamente probable que el mundo lleve siendo “pequeño” ya bastante tiempo, al menos desde La Ilustración. Así, el notable cambio que se ha estado (y se está) produciendo no es que los conglomerados estén siendo conectados, aun a mayores distancias, sino más bien todo lo que respecta a la escala temporal de estas conexiones. Antes los viajes por barco duraban semanas, pero en la actualidad las mismas distancias se cubren en menos de 24 horas; por ejemplo, Yakarta está tan sólo a 15 horas de Ámsterdam con KLM. Por desgracia, vivimos en un mundo pequeño y de tiempo comprimido. Resulta muy poco probable que el SARS se hubiera propagado más allá de los límites de la China rural de no haber sido por la velocidad y la eficacia del transporte aéreo actual, y en este caso también, por preocupaciones de ayuda internacional. Si la enfermedad, que presenta un período de incubación muy corto y un curso de enfermedad agudo, se hubiera originado en una caravana de mulas, probablemente habría cosechado su última víctima entre los conductores de dicha caravana. Sin embargo, el SARS de 2003 pudo extenderse desde Hong Kong hasta

Norteamérica y Europa, cobrándose un elevado número de vidas, en el plazo de quince días (Leung y Ooi, 2003).

El número de personas que viajan a Europa, desde ella y dentro de ella empleando el transporte aéreo cada año es enorme. Tan sólo observando el tráfico de pasajeros, cuatro de los diez aeropuertos internacionales más frecuentados del mundo son europeos (London Heathrow en tercer lugar y Frankfurt, París y Ámsterdam en séptimo, octavo y noveno respectivamente). Teniendo en cuenta las llegadas, las salidas y los tránsitos directos en 2002, un total de 63 millones de pasajeros pasaron por Heathrow, 48 millones por Frankfurt, 48 millones también por Charles de Gaulle y 40 millones por Schiphol. El aeropuerto de Madrid-Barajas ocupó la decimotercera posición, con cerca de 40 millones de pasajeros en 2002 (ACI, 2003).

Arlanda, el alejado aeropuerto de Estocolmo, tuvo un tránsito de 16 millones y medio de pasajeros en 2002, con un total de 123.000 aterrizajes, incluyendo las conexiones directas, provenientes de Europa fundamentalmente pero también de Estados Unidos, América Central, el Norte de África, Rusia y Asia (LFV, 2003). Debido a la eficacia de la red de tráfico aéreo, puede accederse a la mayor parte del mundo mediante tan sólo unas cuantas conexiones. Volviendo al aeropuerto de Madrid-Barajas, la Figura 6 muestra el número de aeropuertos del mundo alcanzados como una función de conexiones. Barajas cuenta con conexiones directas a 105 aeropuertos, mientras que tan sólo una transferencia más pone otros 1.100 aeropuertos a su alcance y vuelos de tan sólo tres conexiones permiten conectar Madrid con 2.500 aeropuertos nacionales e internacionales distintos.

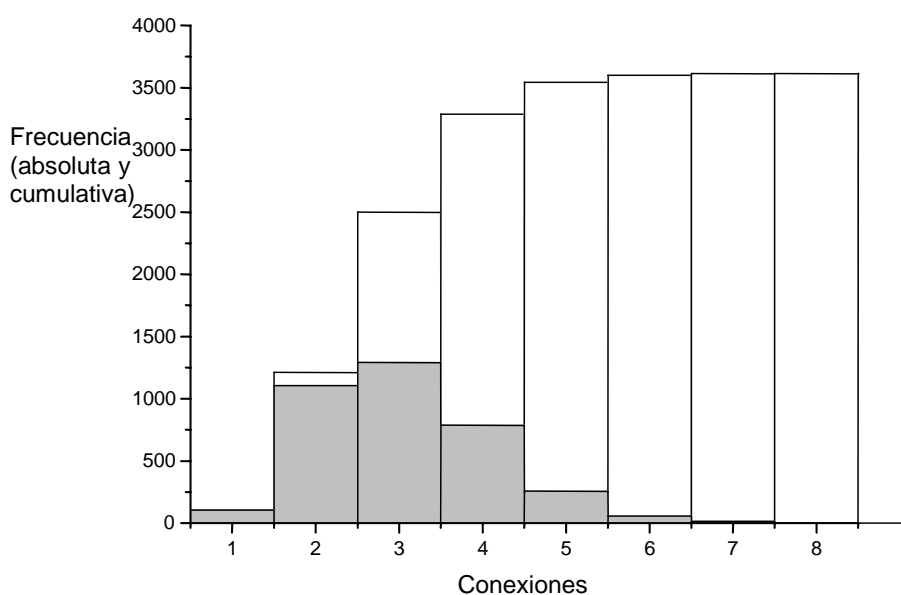
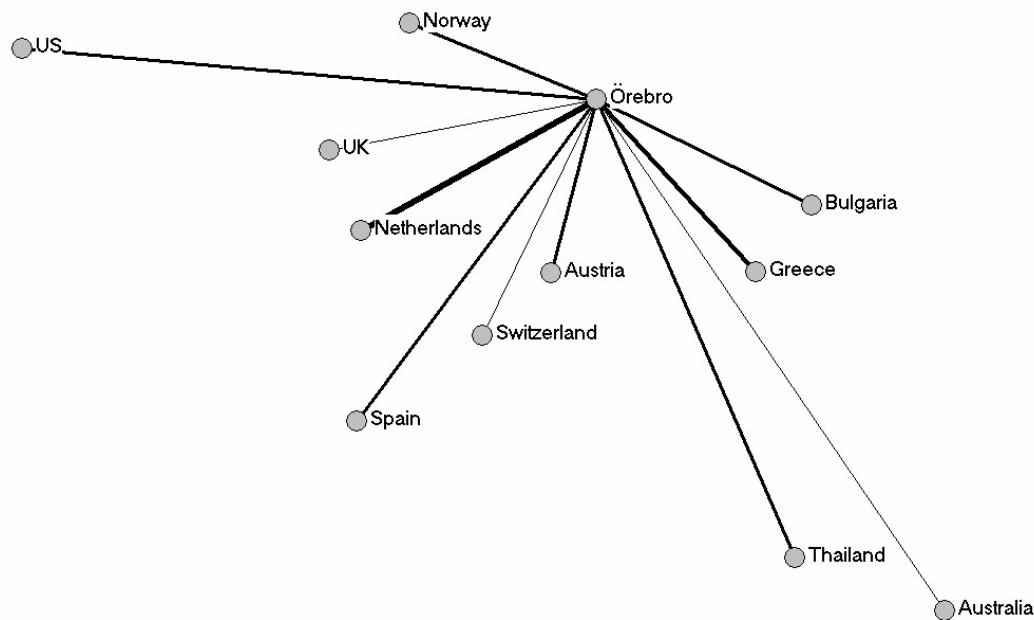


Figura 6. Número de aeropuertos de todo el mundo alcanzados por el aeropuerto de Madrid-Barajas como una función del número de vuelos de conexión (cifras reproducidas por cortesía de Luis Amaral).

El turismo internacional representa una gran parte (cada vez mayor) del volumen del tráfico aéreo de pasajeros. Desde 1990 el turismo internacional ha crecido en todos los continentes: en 1990 llegaron a África 15 millones de turistas internacionales, frente a los 29 millones de 2002. En ese mismo período el número de llegadas aumentó de 58 a 131 millones en Asia y el Pacífico, de 93 a 115 millones en las Américas, de 10 a 27 millones en Oriente Medio y de 280 a 400 millones en Europa (OMT, 2003). Claramente, el turismo intercontinental representa una parte considerable de este

crecimiento, pero no cabe duda de que el turismo intercontinental ha crecido durante ese mismo período. En 1995 la proporción de llegadas de turistas de larga distancia varió a nivel regional: en África, Oriente Medio y el Sur de Asia la mayor parte de las llegadas provinieron de esa misma región, pero un 20% de las llegadas a las Américas provino de fuera de esa región y casi un 60% de las llegadas de turistas extranjeros a Europa provino de fuera de dicho continente (OMT, 2003).



Norway = Noruega	Austria = Austria
US = Estados Unidos	Thailand = Tailandia
UK = Reino Unido	Australia = Australia
Netherlands = Países Bajos	Greece = Grecia
Spain = España	Bulgaria = Bulgaria
Switzerland = Suiza	Örebro = Örebro

Figura 7. País en que 22 pacientes contrajeron la clamidia en la clínica de ETS en Örebro en 1999-2000 (Falk *et al.*, 2003).

Con respecto al contagio de las enfermedades, la epidemia de SARS recordó recientemente al mundo la posible desventaja de los viajes internacionales mediante transporte aéreo. La clínica de ETS de un pequeño hospital de condado (Örebro) de Suecia proporciona otra ilustración (si bien menos dramática) de los riesgos de la interacción mundial. Un estudio de 231 pacientes que dieron positivo para la *Chlamydia trachomatis* genital en la clínica de ETS de Örebro entre 1999 y 2000 evidenció que 22 de los pacientes habían contraído esta enfermedad fuera de Suecia (Falk *et al.*, 2003).

Tal y como se muestra en la Figura 7, estos 22 pacientes con clamidia contrajeron la enfermedad en 11 países distintos, algunos de los cuales se encuentran a muy poca distancia de Suecia (como es el caso de Noruega) mientras que otros se encuentran más alejados (como es el caso de Australia).

## 5. Conclusión

Gran parte de la amenaza que las enfermedades infecciosas representan para la sociedad actual proviene de nuestro estilo de vida moderno. A medida que la interacción y el contacto entre personas se condensan cada vez más en términos de

tiempo y espacio, las enfermedades transmisibles se extenderán cada vez más rápidamente y a distancias geográficas más grandes. En el caso de determinadas enfermedades dejará de tener sentido hablar de poblaciones distintas. De hecho, por lo que respecta al SARS, la población mundial parece definir la población objetivo de dicha enfermedad. En este contexto, ¿qué medidas de carácter preventivo pueden adoptarse para proteger a la sociedad de esta amenaza?

En sociedades cerradas, el cierre de fronteras podría, por supuesto, ser una opción. Los cierres de fronteras son un método eficaz de frenar la entrada de enfermedades de fuera, pero no es una medida infalible, tal y como experimentaron en sus propias carnes los ciudadanos de Kaffa cuando empezaron a lloverles cadáveres por encima de las murallas de la ciudad. El control de fronteras es ya una realidad y, por ejemplo, ha logrado hasta ahora proteger las cosechas y los animales australianos de enfermedades foráneas. Sin embargo, una cosa es examinar mercancías y equipajes en busca de alimentos y otros productos de carácter orgánico en los aeropuertos y otra bien distinta es examinar a pasajeros potencialmente infectados. Durante la epidemia de SARS muchos países establecieron estaciones de chequeo para los pasajeros provenientes del Lejano Oriente, pero aún no se dispone de ninguna evaluación oficial de dichas medidas.

A tenor de lo discutido anteriormente, podemos observar que los seguimientos son esenciales. La práctica totalidad de lo que se sabe acerca de las epidemias proviene de observaciones de epidemias reales. Comunicar los riesgos al público de una forma eficaz resulta aún más crucial cuanto mayor es el grado de libertad del individuo. El seguimiento de contactos resulta cada vez más difícil en nuestra sociedad actual, pero seguirá desempeñando una función importante en el futuro.

Para lograr un buen nivel de vigilancia es necesaria una cooperación eficaz entre países en materia de prácticas e investigaciones epidemiológicas. Al igual que sucede con muchos otros problemas modernos, los aspectos relacionados con las enfermedades se tratan mejor *in situ*. Así, la mejor medida de protección que tanto Europa como el resto del mundo puede adoptar es abogar por la prevención frente al tratamiento de las enfermedades en aquellos países en que todavía perviven epidemias potenciales.

*Christofer Edling*

*Departamento de Sociología de la Universidad de Estocolmo*

*Fredrik Liljeros*

*Departamento de Epidemiología Médica y Bioestadística del Karolinska Institutet*

## **Bibliografía**

- ACI (2003), *Passenger Traffic 2002 Final*, Airports Council International.
- Albert, R., N. Jeong & A.L. Barabasi (2001), 'Error and Attack Tolerance of Complex Networks', *Nature*, 409, pp. 378-382.
- Amaral, L.A.N., A. Scala, M. Barthélemy & H.E. Stanley (2000), 'Classes of Small-world Networks', *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 97, pp. 11149-11152.
- Anderson, R., & R.M. May (1991), *Infectious Diseases of Humans*, Oxford, Oxford University Press.
- Cooter, R. (2003), 'Of War and Epidemics: Unnatural Couplings, Problematic Conceptions', *Social History of Medicine*, 16, pp. 283-302.
- Diekmann, O., & J.A.P. Heesterbeek (2000), *Mathematical Epidemiology of Infectious Disease*, Chichester, John Wiley and Son.
- Dietz, K., & J.A.P. Heesterbeek (2002), 'Daniel Bernoulli's Epidemiological Model Revisited', *Mathematical Biosciences*, 180, pp. 1-21.



- Eames, K.T.D., & M.J. Keeling (2002), 'Modeling Dynamic and Network Heterogeneities in the Spread of Sexually Transmitted Diseases', *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 99, pp. 13330-13335.
- Falk, L., M. Lindberg, M. Jurstrand, A. Backman, P. Olcen & H. Fredlund (2003), 'Genotyping of Chlamydia Trachomatis would Improve Contact Tracing', *Sexually Transmitted Diseases*, 30, pp. 205-210.
- Giesecke, Johan (1994), *Modern Infectious Disease Epidemiology*, London, Edward Arnold.
- Granath, F., J. Giesecke, G. Scalia-Tomba, K. Ramstedt & L. Forssman (1991), 'Estimation of a Preference Matrix for Womens' Choice of Male Sexual Partner According to Rate of Partner Change, Using Partner Notification Data', *Mathematical Biosciences*, 107, pp. 341-348.
- Hethcote, H., & J.A. Yorke (1984), *Gonorrhea Transmission Dynamics and Control*, New York, Springer-Verlag.
- Karlen, Arno (1996), *Men and Microbes*, New York, Simon & Schuster.
- Klov Dahl, A.S. (2001), 'Networks and Pathogens', *Sexually Transmitted Diseases*, 28, pp. 25-28.
- Laumann, E.O., J.H. Gagnon, R.T. Michael & S. Michaels (1994), *The Social Organization of Sexuality*, Chicago, IL, University of Chicago Press.
- Leung, P.C., & E.E. Ooi (Eds.) (2003), *SARS War. Combating the Disease*, Singapore, World Scientific Publishing.
- LFV (2003), *Flygvärlden. Flygplatsernas Topplistan 2002*, Luftfartsverket.
- Liljeros, F., C.R. Edling, & L.A.N. Amaral (2003), 'Sexual Networks: Implications for the Transmission of Sexually Transmitted Infections', *Microbes and Infection*, 2003, pp. 189-196.
- Liljeros, F., C.R. Edling, L.A.N. Amaral, H.E. Stanley & Y. Aberg (2001), 'The Web of Human Sexual Contacts', *Nature*, 411, pp. 907-908.
- Mark, S. (2002), 'Alexander the Great, Seafaring and the Spread of Leprosy', *Journal of the History of Medicine and Allied Sciences*, 57, pp. 285-311.
- Newman, M.E.J. (2002), 'Mixing Patterns in Networks: Empirical Results and Models', *Physical Review Letters*, forthcoming.
- Olson, Mancur (1971), *The Logic of Collective Action: Public Goods and the Theory of Groups*, New York, Schocken books.
- Pastor-Satorras, R., & A. Vespignani (2001), 'Epidemic Spreading in Scale-free Networks', *Physical Review Letters*, 86, pp. 3200-3203.
- Potterat, J.J., S.Q. Muth & S. Brody (2000), 'Evidence Undermining the Adequacy of the HIV Reproduction Number Formula', *Sexually Transmitted Diseases*, 27, pp. 644-645.
- Wasserman, Stanley, & Katherine Faust (1994), *Social Network Analysis: Methods and Applications*, Cambridge, Cambridge University Press.
- Watts, D.J., & S.H. Strogatz (1998), 'Collective Dynamics of "Small-world" Networks', *Nature*, 393, pp. 440-442.
- WTO (2003), *Tourism Highlights Edition 2003*, World Tourism Organization.
- Ziegler, Philip (1998), *The Black Death*, London, Penguin.